

シンポジウム 5: 膀胱癌の診断・治療 Game Changers

ゲノム病理: 尿路上皮癌治療選択における Game Changer

筑波大学医学医療系臨床医学域腎泌尿器外科学

神鳥周也*・西山博之

(受付日: 2021 年 3 月 24 日)

抄録:

尿路上皮癌では化学療法に加えて、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) や分子標的薬が新たに登場し、さらに転移性尿路上皮癌のみならず非筋層浸潤性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer: NMIBC) や筋層浸潤性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer: MIBC) への臨床応用も検討されている。このように標準治療が多様化するなかで、どの患者にどの治療を推奨するかという治療選択が臨床上的重要な課題となると考えられる。次世代シーケンサー技術の発展に伴い、尿路上皮癌における遺伝子変異解析や遺伝子発現プロファイリングの基礎研究が精力的に行われ、病理情報のみならずゲノム情報を加味したゲノム病理が尿路上皮癌診療の向上に寄与すると考えられる。ゲノム病理の臨床的意義としては、予後予測、薬剤選択や感受性予測といったがん個別化医療の実現、新規治療薬の開発などが挙げられる。さらに、リキッドバイオプシーが尿路上皮癌の術後の再発予測に有用であることが報告され、適切な薬剤選択に寄与する可能性が示唆される。今後、ゲノム病理が尿路上皮癌の治療選択における Game Changer となると考えられる。

(西日泌尿, 84: 214-219, 2022)

キーワード: 尿路上皮癌, ゲノム病理, 遺伝子異常, 個別化医療

緒 言

尿路上皮癌に対する標準治療として、非筋層浸潤性膀胱癌 (non-muscle-invasive bladder cancer: NMIBC) に対しては経尿道的膀胱腫瘍切除術 (Transurethral resection of bladder tumor: TURBT) と再発予防のための Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 膀胱内注入療法が、筋層浸潤性膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer: MIBC) に対しては膀胱全摘+/- 周術期化学療法が、転移性尿路上皮癌に対しては化学療法が行われている¹⁾。近年、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) である Pembrolizumab の転移性尿路上皮癌に対する有効性が証明され²⁾、NMIBC や MIBC の治療への ICI の臨床応用も検討されている。また、米国では FGFR3 変異を有する症例に対して FGFR3 阻害剤がすでに日常診療で使用されるようになった³⁾。このように標準治療が多様化するなかで、ど

の患者にどの治療を推奨するかという治療選択が臨床上の重要な課題となると考えられる。したがって、病理情報のみならずゲノム情報を加味したゲノム病理が尿路上皮癌の治療選択における Game Changer となると期待される。本稿では尿路上皮癌におけるゲノム病理の現状と将来の展望について述べる。

1. ゲノム病理とゲノム医療

これまでに様々ながんでドライバー遺伝子の変異や融合遺伝子が同定され、その研究成果に基づき新規治療薬の開発やコンパニオン診断薬の臨床応用が進められてきた。近年、次世代シーケンサーの登場により網羅的な遺伝子変異解析やトランスクリプトーム解析が可能となり、がん領域ではゲノム情報に関する基礎研究が精力的に行われ、多くのがんで網羅的ながんゲノム情報に基づく分子サブタイプ分類が提唱されてきた。この分子サブタイプ分類はがんの臨床的特徴を反映し、薬剤選択において有用である可能性は示唆されるが、臨床におけるその有用性に関しては未だ不明な点は多い。一方、ゲノム医療の分野では 2019 年にがん遺伝子パネル検査が保険

* 〒 305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
TEL 029-853-3223, FAX 029-853-8854
E-mail: shuya79@md.tsukuba.ac.jp

収載され、FoundationOne® CDx がゲノムプロファイルと OncoGuideTMNCC オンコパネルシステムが日常診療で使用可能となった。現状では検査実施にあたり、標準治療終了見込み/終了後である必要があることや薬剤到達率の低さなど課題は多く存在するが、将来的にはがん患者の個別化医療の実現に寄与するものと考えられる。

2. ゲノム病理の臨床的意義（他領域での現状）

肺癌，特に非小細胞肺癌はゲノム病理に基づいた医療の実践が最も進んでいる領域の1つであると考えられる。非小細胞性肺癌の約40～80%の症例でEGFRの過剰発現を認められるが，EGFR阻害剤であるGefitinibの奏効率は10～19%と期待に反する結果であった⁴⁾⁵⁾。その後，EGFRの遺伝子変異がGefitinibの感受性予測因子であることを示唆する報告がなされ⁶⁾⁷⁾，EGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌におけるGefitinibの有効性が示されている⁸⁾。このようにドライバー遺伝子変異が治療ターゲットになることが実臨床で示され，日常診療でがんのゲノム情報の重要性が示された一例であると思われる。現在の肺癌診療における薬剤選択はコンパニオン診断による各ドライバー遺伝子変異あるいは融合遺伝子とPD-L1発現により決定され⁹⁾，ゲノム病理に基づいた医療の実践がなされていると言える。

乳癌では，2000年代にDNAマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイリングに基づく分子生物学的分類が提唱され¹⁰⁾¹¹⁾，分子サブタイプにより薬剤感受性が異なるため薬物療法選択の指標となり得ると期待された。ただし，この分子サブタイプ分類を行うための遺伝子発現プロファイリング検査は商業的に提供されておらず，臨床応用には至っていない。実際には，免疫染色によるエストロゲン受容体，プロゲステロン受容体，HER2，Ki-67の発現状況と臨床病理学的情報に基づくリスクを考慮して診療が行われている¹²⁾。

3. 尿路上皮癌でのゲノム病理

膀胱癌の組織型は多くが尿路上皮癌（75～90%）であり，そのほかに扁平上皮癌（3～5%），腺癌（2～3%），小細胞癌（1～2%）などが存在する¹³⁾。非尿路上皮癌（扁平上皮癌，腺癌，小細胞癌）は尿路上皮癌と比較して予後不良であり¹⁴⁾，病理情報が有用であることは自明の理である。さらに尿路上皮癌は単一の組織型であるとは言えず，多様な分化形式を示す腫瘍であり，WHO分類では尿路上皮癌の亜型分類が示されている（表1）¹⁵⁾。尿路上皮癌の亜型の中では，神経内分泌型はMIBCに対す

る術前補助化学療法が有効であるが，一方で微小乳頭型や肉腫様型での有効性は乏しいことが報告されている¹⁶⁾。また，リンパ上皮様型では通常の尿路上皮癌と予後や化学療法の感受性，さらに免疫療法への反応が同等とされている¹⁷⁾。尿路上皮癌の亜型は多く存在し，このように臨床的特徴が多様である一方で，その希少性から信頼性が高く臨床上有用なエビデンスを確立することは難しい。また，尿路上皮癌は網羅的な遺伝子解析により分子生物学的に単一の疾患ではなく，多様な病態が存在することが示されている^{18)～22)}。したがって，病理学的分類のみならず，遺伝子異常に基づくゲノム病理を加味することで尿路上皮癌診療のさらなる発展が期待できるのではないかと考えられる。

多くのがんと同様に尿路上皮癌でも次世代シーケンサーを中心とした遺伝子変異解析や遺伝子発現プロファイリング等の基礎研究が精力的に行われ，尿路上皮癌における分子サブタイプ分類が複数のグループから提唱された^{18)～21)}。今日では，これらの分類を統一したMIBCにおける分子サブタイプ分類（コンセンサス分類）が報告されている²²⁾。このコンセンサス分類ではLuminal Papillary (LumP；24%)，Luminal Non-Specified (LumNS；8%)，Luminal Unstable (LumU；15%)，Stroma-rich (15%)，Basal/Squamous (Ba/Sq；35%)，Neuroendocrine-like (NE-like；3%)の6つのサブタイプが同定された（表2）。LumPではPapillary morphologyが59%，LumNSでは微小乳頭型が36%，Ba/Sqでは扁平上皮への分化が42%，NE-likeでは神経内分泌型が72%で存在し，サブタイプと病理学的所見に基づく亜型分類とは完全一致しない点が意義深いと考えられる。

表1 WHO分類における尿路上皮癌の亜型分類

✓ Infiltrating urothelial carcinoma with divergent differentiation
・ With squamous cell differentiation
・ With glandular differentiation
・ With trophoblastic differentiation
✓ Nested, including large nested
✓ Microcystic
✓ Micropapillary
✓ Lymphoepithelioma-like
✓ Plasmacytoid/signet ring cell/diffuse
✓ Sarcomatoid
✓ Giant cell
✓ Poorly differentiated
✓ Lipid-rich
✓ Clear cell
✓ Tumours of Mullerian origin
✓ Tumours arising in a bladder diverticulum

また、各サブタイプで特徴的な発がんメカニズム、遺伝子変異や腫瘍微小環境、さらには臨床的特徴を有しており、このような試みにより標準治療の多様化が進む中でゲノム病理に基づく新たな治療戦略の構築が期待される。

4. 尿路上皮癌におけるゲノム病理の臨床的役割

ゲノム病理の臨床的役割を図1に示す。FGFRの遺伝子異常は多くのがんで報告され、このパスウェイは治療標的として注目を浴びている²³⁾。尿路上皮癌ではFGFR3変異や融合遺伝子を有する進行がんに対してFGFR阻害剤であるErdafitinibの有効性が示された²⁴⁾。FDAではFGFR2またはFGFR3遺伝子変異を有する症例で承認されており、新規の分子標的治療薬の開発においてゲノム情報が必要不可欠であると考えられる。また、尿路上皮癌、特に60歳未満で発見された腎盂尿管癌はリンチ症候群の可能性があり、Microsatellite Instability (MSI) のスクリーニングを行うことが推奨されている²⁵⁾。このような症例では家族を含めた遺伝子カウンセリングとリンチ症候群関連癌を対象としたがん検診が必要となり、さらには抗PD-1抗体であるPembrolizumabが良い適応となるため病理学的診断に加えゲノム

情報が重要となる。さらに、前述のMIBCの分子サブタイプ分類（コンセンサス分類）では各サブタイプにおける遺伝子発現シグネチャーに基づき想定される治療選択が提示され²²⁾、ゲノム病理に基づいた薬剤選択が臨床応用される可能性が示唆される。LumPはFGFR3の活性化が特徴であるサブタイプであり、尿路上皮癌で臨床応用が進むFGFR阻害剤の良いターゲットであると考えられる。しかしながら、このコンセンサス分類は実臨床での十分な検証がなされておらず、現時点では社会実装には至っていない。

5. 尿路上皮癌におけるリキッドバイオプシーへの発展

リキッドバイオプシーは血液をはじめとする体液を採取することで、腫瘍循環DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) や循環腫瘍細胞 (Circulating Tumor Cells: CTC) などを解析することにより腫瘍由来の情報を低侵襲に得ることが可能であり、がん診療に臨床応用され始めている。これまでに多くのがんでctDNAによる遺伝子診断やその結果に基づく治療選択の妥当性を検証する研究がなされている。尿路上皮癌における血中ctDNAの解析では、ERBB3の遺伝子増幅、PIK3CAやFGFR3の遺伝子変異といった治療標的となりうる遺伝子異常が

表2 MIBCにおける分子サブタイプ分類（コンセンサス分類）

	Luminal Papillary (LumP)	Luminal Non-specified (LumNS)	Luminal Unstable (LumU)	Stroma-rich	Basal/Squamous (Ba/Sq)	Neuroendocrine-like (NE-like)
Frequency	24%	8%	15%	15%	35%	3%
Oncogenic mechanisms	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG +	PPARG + E2F3 +, ERBB2 + Genomic instability Cell cycle + TP53 (75%) ERCC (22%) TMB +, APOBEC +		EGFR +	TP53-, RB1 - Cell cycle +
Mutations	FGFR3 (40%) KDM6A (38%)	ELF (35%)			TP53 (61%) RB1 (25%)	TP53 (94%) RB1 (39%)
Stromal infiltrate		Fibroblasts		Smooth muscle Fibroblasts Myofibroblasts	Fibroblasts Myofibroblasts	
Immune infiltrate				B cells	CD8 T cells NK cells Squamous differentiation (42%) Women + T3/T4 stage +	Neuroendocrine differentiation (72%)
Histological patterns	Papillary morphology (59%)	Micropapillary variant (36%)				
Clinical characteristics	T2 stage +	Older patients +				
Median overall survival (years)	4	1.8	2.9	3.8	1.2	1
Therapeutic opportunities	FGFR-3 targeted therapies		Radiotherapy		EGFR targeted therapies Immunotherapies	Radiotherapy

ゲノム病理：

尿路上皮癌治療選択におけるGame Changer

1. ゲノム情報と病理情報に基づくがん個別化診断
予後予測、薬剤選択、感受性予測
2. 新規治療薬の開発
3. リキッドバイオプシーによる
術後再発予測と適切な薬剤選択

図1 尿路上皮癌におけるゲノム病理の臨床的役割

検出され²⁶⁾、薬剤選択に有用である可能性が示唆されるが未だ臨床応用には至っていない。一方、Natera社から血中 ctDNA を検出する SignateraTM residual disease test が開発され、がんの残存を予測するツールとして肺癌や大腸癌などで有用であることが示されている^{27)~29)}。尿路上皮癌においては、Christensen らが MIBC68 例を対象に診断時、術前補助化学療法中、膀胱全摘前後における血中 ctDNA のモニタリングを行い、治療奏効性と相関することや早期に再発を予測可能であること（感度 100%，特異度 98%）を報告している²⁹⁾。現在、ctDNA 陽性の高リスク MIBC 症例を対象とし、Atezolizumab による術後補助療法の有効性を検討する第Ⅲ相試験が進行中である（IMvigor011 試験，NCT04660344）。このように、将来的には血中 ctDNA 解析に基づいて尿路上皮癌の治療選択がなされると思われる。

結 語

尿路上皮癌の薬物療法においても化学療法、免疫チェックポイント阻害剤、さらに分子標的薬が登場し、標準治療の多様化が進んでいる。次世代シーケンサー技術の発展に伴い、尿路上皮癌ではゲノム病理に基づく分子サブタイプ分類が開発され、新たな治療戦略の構築が期待される。さらに、腫瘍組織のみならず血中 ctDNA をはじめとするリキッドバイオプシーが尿路上皮癌の日常診療を大きく変えることが予想される。今後、ゲノム病理が尿路上皮癌の治療選択における Game Changer となると考えられる。

文 献

- 1) 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版（日本泌尿器科学会編），医学図書出版，2019.
- 2) Bellmunt, J. et al.: Pembrolizumab as second-line

- therapy for advanced urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **376**: 1015-1026, 2017.
- 3) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **381**: 338-348, 2019.
- 4) Fukuoka, M. et al.: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **21**: 2237-2246, 2003.
- 5) Kris, M. G. et al.: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* **290**: 2149-2158, 2003.
- 6) Lynch, T. J. et al.: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **350**: 2129-2139, 2004.
- 7) Paez, J. G. et al.: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. **304**: 1497-1500, 2004.
- 8) Maemondo, M. et al.: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* **362**: 2380-2388, 2010.
- 9) 肺癌診療ガイドライン 2020 年版（日本肺癌学会編），金原出版株式会社，2020.
- 10) Perou, C. M. et al.: Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. **406**: 747-752, 2000.
- 11) Sørlie, T. et al.: Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **98**: 10869-10874, 2001.
- 12) 乳癌診療ガイドライン 2018 年版 追補 2019（日本乳癌学会編），金原出版株式会社，2019.
- 13) Grilo, I. et al.: Facing treatment of non-urothelial bladder cancers in the immunotherapy era. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **153**: 103034, 2020.
- 14) Nagumo Y, et al.: Prognostic significance of non-urothelial carcinoma of bladder: analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **50**: 1068-1075, 2020.
- 15) Moch, H. et al.: WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2016.

- 16) Vetterlein, M. W. et al.: Neoadjuvant chemotherapy prior to radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer with variant histology. *Cancer*. **123**: 4346–4355, 2017.
- 17) Lopez-Beltran, A. et al.: Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology*. **74**: 77–96, 2019.
- 18) Damrauer, J. S. et al.: Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **111**: 3110–3115, 2014.
- 19) Choi, W. et al.: Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. **25**: 152–165, 2014.
- 20) Robertson, A. G. et al.: Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell*. **171**: 540–556.e25, 2017.
- 21) Sjö Dahl, G. et al.: Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumor-cell phenotype classification. *J. Pathol*. **242**: 113–125, 2017.
- 22) Kamoun, A. et al.: A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur. Urol*. **77**: 420–433, 2020.
- 23) Babina, I. S. et al.: Advances and challenges in targeting FGFR signaling in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. **17**: 318–332, 2017.
- 24) Loriot, Y. et al.: Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N. Engl. J. Med*. **381**: 338–348, 2019.
- 25) Roupret, M. et al.: Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur. Urol*. **54**: 1226–1236, 2008.
- 26) Vandekerckhove, G. et al.: Circulating tumor DNA reveals clinically actionable somatic genome of metastatic bladder cancer. *Clin. Cancer Res*. **23**: 6487–6497, 2017.
- 27) Abbosh, C. et al.: Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. **545**: 446–451, 2017.
- 28) Reinert, T. et al.: Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with Stage I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol*. **5**: 1124–1131, 2019.
- 29) Christensen, E. et al.: Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. *J. Clin. Oncol*. **37**: 1547–1557, 2019.

GENOMIC PATHOLOGY : GAME CHANGER FOR UROTHELIAL CARCINOMA TREATMENT DECISIONS

SHUYA KANDORI AND HIROYUKI NISHIYAMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.

Abstract :

In addition to chemotherapy, immune checkpoint inhibitors (ICI) and molecular targeted therapy are now being used to treat patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC), and there are ongoing clinical trials of these therapies for patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) or muscle-invasive bladder cancer (MIBC). In light of this diversification of treatments for patients with UC, the optimization of treatment decisions will be an important task for clinicians. Research regarding genomic abnormalities and the transcriptome in UC is quite active, as are the developments of next-generation sequencing technologies. Genomic pathology, which adds genomic information to pathological information, will contribute towards improvements in medical care for patients with UC. The expected clinical applications of genomic pathology include the ability to predict prognoses and patients' drug sensitivity, improvements in treatment selections, and the development of new drugs. Based on the findings of genomic pathology, a consensus molecular classification has been proposed, and an additional

challenge concerns how to apply that classification to precision medicine. Recent studies have demonstrated that it is possible to detect targetable mutations and predict residual tumors in patients with UC by conducting an analysis of circulating tumor DNA from a liquid biopsy. This technology may help clinicians determine the indications and select the appropriate systemic therapies. Genomic pathology will thus become a game changer for treatment decisions regarding UC. (Nishinoh J. Urol. 84: 214-219, 2022)

key words : urothelial carcinoma, genomic pathology, genomic abnormality, precision medicine
